Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.
Vorstand: Prof. Dr. Flury.

Schlafmittel und Narkotica in ihrer Wirkung auf die Drüsen mit innerer Sekretion.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

zur Erlangung der Doktorwürde in der Medizin

vorgelegt von

August Schreiter

aus Buer i. Westf.

1939.

Buchdruckerei Richard Mayr, Würzburg.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Berichterstatter: Prof. Dr. phil. et med. Ferdinand F l u r y.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Herrn Prof. Dr. phil. et med. F. Flury meinen ergebensten Dank für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates, ebenso für seine stetig bereiten Ratschläge.

Herrn Dozent Dr. phil. et med. Wilhelm Neumann meinen besonderen Dank für seine jederzeitige wirksame Unterstützung bei der Arbeit.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543516_0015

Unsere Kenntnisse über die gesamte Endokrinologie haben sich gerade in der letzten Zeit überaus schnell erweitert. Die Schlafmittel und Narkotika sind schon seit langer Zeit Gegenstand großer Versuchsreihen gewesen. In früherer Zeit konnte die Wirkung dieser Mittel auf die Drüsen mit innerer Sekretion nicht so eingehend geprüft werden, da deren Kenntnisse noch mangelhaft waren. Es soll nun vor allem untersucht werden, welche Beobachtungen bisher in der Fachliteratur vorliegen. Es handelt sich insbesondere um den Einfluß auf den Blutzucker, den Blutdruck und die Keimdrüsen. Die Untersuchung soll zeigen, auf welchen Gebieten unsere Kenntnisse noch unzureichend sind und für weitere Untersuchungen Veranlassung geben.

Es hat sich nun gezeigt, daß bei weitem mehr Organe eine innere Sekretion besitzen, als man vordem nur von den klassischen endokrinen Drüsen annahm. Es wird daher sehr zweckmäßig sein, den Rahmen der Arbeit genau so zu begrenzen, um nicht ins Uferlose zu geraten. Es finden jene Drüsen Berücksichtigung, die schon länger als innersekretorisch bekannt sind und deren klinisches Bild der Über- und Unterfunktion mehr oder weniger gut umschrieben ist. Es sind dies:

1. Hypophyse
2. Epiphyse
3. Schilddrüse
4. Nebenschilddrüse
5. Thymus
6. Nebenniere
7. Pankreas
8. Keimdrüse.

Bei der Hypophyse, an der ein adenohypophysärer Anteil und ein neurohypophysärer Anteil als Hinterlappen unterschieden wird, ergibt sich die Verbindung des letzteren mit dem Hirnstamm, Mittelhirn und Großhirn. Ein Eingehen auf die Mitwirkung dieser Organteile ist deshalb manchmal unerläßlich.

Dabei dürfte es wohl verständlich sein, daß die Literatur und die Versuche über das vorliegende Thema im Vergleich zu den seit vielen Jahrzehnten durchgeführten Untersuchungen und Abhandlungen der Schlafmittel und Narkotika ungleich viel geringer sind. Die letzten Endes noch nicht ganz geklärten Ursachen der Narkose und des Schlafes bringen eine weitere Erschwerung der Störung mit sich. Eine ebensolche und vielleicht noch weit größere Schwierigkeit ergibt sich aus unserem mangelhaften Wissen über die Hormone. Hier befindet sich in den Randgebieten des Problems noch alles im lebhaftesten Fluß, und es ist ungewiß, inwieweit bei weiterer Erhellung der Probleme die klassisch erkannten Hormone, wie das des Pankreas, der

Nebenniere und der Keimdrüse in ihrer Deutung als körperwirksame Substanz geändert werden müssen. Zeigt sich doch immer mehr, daß das Gebiet der Vitamine, der Fermente und der Hormone sehr viele Berührungspunkte hat, wo die Übergänge unscharf sind und ineinander fließen.

Es ist klar, daß bei Beurteilung der Versuchsergebnisse solches berücksichtigt werden muß, bzw. in der Zeit, da man von diesen Dingen noch nicht viel wußte, dieses zu mancherlei Fehlschlüssen geführt hat.

Viele Widersprüche und Gegensätze der einzelnen Tieruntersuchungen hätten vermieden werden können, wenn man, wie Hefftter meinte, auf die verschiedenen Arten der Tiere, der Zeit, den Ort, der Temperatur, Alter, Ernährung, Geschlecht usf. Rücksicht genommen hätte.

Die Gesichtspunkte, nach denen die Arbeit abgefaßt wurde, sind

1. Die Wirkung der Narkotika auf die endokrinen Drüsen.
2. Wirkung der Drüsenextrakte oder deren synthetische Präparate bei der Anwendung der Narkotika.
3. Ergebnisse, hauptsächlich aus früheren Arbeiten, bei denen zwar nicht im Sinne des Themas untersucht worden ist, sich aber Ergebnisse zeigten, die eine Beziehung zu einem Einfluß der endokrinen Drüsen vermuten lassen. Dafür kamen solche Versuche in Frage, die die Reaktion bezüglich des Wachstums, Blutzuckers, Blutdruckes, Jod- und Calciumspiegels, sowie der Wärmeregulierung, der myeloischen Tendenz des Blutbildes, der Acidosis u. a. im Verlauf der Anwendung eines Narkotikums untersuchten.

Die Reihenfolge der einzelnen Schlafmittel und Narkotika habe ich nach dem Heffter'schen Handbuch der experimentellen Pharmakologie gewählt. Die Wirkung der vegetativen Gifte findet in der Arbeit keine eingehende Behandlung.

Die Gruppe des Amylenhydrats.

Urethan.

An dem mit Urethan narkotisierten Hund von 9 bis 21 kg ruft die intraperitoneale Injektion von 10 E Vasopressin (in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen), einem Extrakt der H.H.L., eine geringe Blutdrucksteigerung hervor (12—16 mm Hg.)[1]). Bei Paraldehyd bleibt dieser Effekt aus. Hier sei eine Beobachtung Cushings angeführt, der fand, daß durch die verschiedenen Applikationen des H.H.L. Hormons ein Gegensatz in der Wirkung zu Tage tritt. Intravenös injiziert waren sympathische Reaktionen erkennbar, hingegen die obige angewandte intrazisternale Injektion rief einen parasympathischen Effekt hervor, wie Vasodilation, starke

Temperatursenkung usf. Cushing vermutet, daß der HHL. eine ähnliche Bedeutung hat wie die Nebenniere für das sympathische System, wobei die entwicklungsgeschichtliche Zusammengehörigkeit die Anschauung nur unterstützt[2]). Der folgerichtige Schluß dieser Versuche wäre ein vorwiegend sympathikotonischer Effekt des Urethans. Aber andere Tierversuche zeigen nicht solchen eindeutigen Effekt. So prüfte Cabayashi[3]) Urethan und Paraldehyd hinsichtlich ihrer vasopressorischen Wirkung am Kaninchenohr. Es war nur geringe Blutdrucksteigerung oder keine merkliche Wirkung zu erkennen. Durch Kombination der beiden Hypnotika mit Chloralhydrat, Veronal und Luminal-Natrium, die deutlich Blutdrucksenkung bewirken, wird die Senkung deutlich vermindert, obwohl sie sich in der Schlafwirkung addieren. Da die drei letztgenannten Schlafmittel über das Vasomotorenzentrum dilatorisch wirken, mußte Urethan und Paraldehyd diesen Einfluß vielleicht durch eine anregende adrenergische Komponente hemmen. In der entgegengesetzten Richtung verläuft ein Versuch von Florey[4]), der am Frosch nach blutdrucksteigernden Reizen beim methylurethanisierten Tier eine Senkung feststellt. Nach all den Versuchen läßt sich ein gewisser Antagonismus manchmal feststellen. Beim Menschen nun zeigt sich dagegen selbst bei narkotischen Gaben von Äthylurethan keine Schädigung des Blutdrucks[5]).

Die Versuche über den Einfluß auf die hormonal bedingten Blutzuckerschwankungen weisen ähnliche Gegensätze auf. Unabhängig von der Menge des Leberglykogens fand sich beim Kaninchen eine Hyperglykämie, die auch nicht von dem wirksamen Extrakt des H.V.L. gehemmt werden konnte[6]). Andererseits soll es hemmend auf die glykogenolytische Wirkung des Adrenalins einwirken[7]), wie sich bei der Durchspülung an der isolierten Froschleber mit glykogenolytischen Adrenalinlösungen ergab. Und wiederum fand Underhill[8]), daß urethanisierte Kaninchen gegenüber der zuckerlösenden Wirkung des Adrenalins empfindlicher werden. Ja, er zeigte, daß bei einer gewissen Dosis, bei der die einzelne Gabe keine Glykosurie erzeugte, die Kombination beider eine solche auftreten ließ. Am Kaninchenmuskel zeigte sich unter Urethanwirkung eine Glykogenvermehrung und Abnahme der Milchsäure[9]). Zondek vermochte in vitro durch Urethan Adrenalin von Tierkohle zu lösen[10]). Abwechselnd zeigen die Versuche einmal das Begünstigen des adrenergischen Effekts und ein anderes Mal eine Hemmung desselben. Vielleicht würde eine genaue Beobachtung bei den verschiedenen Tierarten und deren manchmal voneinander abweichende Regulierung der Stoffwechselfunktion zu einem annähernd gleichartigen Schlußbild führen. Jedenfalls sind schwerwiegende Schäden am menschlichen endokrinen System bisher nicht aufgefallen, sodaß man Urethan gerade auch bei Kindern als Schlafmittel verwendet.

Wesentliche Änderungen ergeben sich beim Paraldehyd auch nicht. Über die Wirkung des Paraldehyds in Verbindung mit Vasopressin wurde schon oben beim Urethan berichtet.

Unter dem Hypnotikum zeigt der Blutzucker dagegen eine etwas stärkere Tendenz zur Hyperglykämie. Er fand sich regelmäßig nach oraler oder rectaler Zufuhr nach 1 Stunde leicht erhöht und erreichte manchmal nach einer negativen Phase im Verlauf von 6 Stunden den Ausgangswert wieder[11]). Bei Tauben steigerte es den Blutzucker (Flügelvenenblut) erheblich. Urethan blieb hier unwirksam[12]). Phlorrhizindiabetes wird ebenfalls verstärkt[13]). Dieser Diabetes, der weniger von einer pathologischen Veränderung des Inselorgans als von der Hemmung durch Phlorrhizin des zur Zuckerfixation in der Niere notwendigen Phosphorylierungsprozesses abhängt, wird durch Adrenalin besonders leicht gesteigert, sodaß hier eine erklärende Verbindung zu der beschriebenen, vielleicht doch zum Teil durch Adrenalin bedingten Hyperglykämie wäre[14]).

Bei einer Paraldehydsüchtigen sistierten die Menses, die aber wohl mehr auf die Wandlung des Gesamtstatus bezogen werden müssen[15]).

Das Chloralhydrat.

Das älteste von Liebig 1832 entdeckte Hypnotikum setzt toxische Schädigungen vor allem an den parenchymatösen Organen. Damit sind auch die endokrinen Drüsen betroffen. Pathologische Veränderungen im hemmenden oder fördernden Sinne kann man daraus vorderhand vermuten. Beim Hunde fanden sich im mütterlichen und kindlichen Organismus solche Schäden in der Leber, Herz und Niere. Campell[1]), der die Versuche ausführte, hat deswegen Bedenken gegen wiederholte Anwendung des Schlafmittels, welches besonders bei der Eklampsie häufig Verwendung findet.

Wegen der Beeinflussung des Wachstums wäre an eine Wirkung auf die Hypophyse oder die Schilddrüse zu denken. Bei jungen Ratten erreichte Sollmann[2]) sofortige Unterbrechung des Wachstums.

Bei weiteren Untersuchungen über die Schilddrüse zeigte sich eine Stoffwechselschädigung bei Mensch und Tier. Diese finden sich umsomehr nach langer Darreichung von Chloralhydrat. Der Sauerstoffverbrauch ist beim Menschen umso kleiner, je größer der Gesamtumsatz vorher war. Man hat daher bei thyreotoxischen Stoffwechselsteigerungen größte Wirkung des Schlafmittels gesehen. Bornstein[3]) konnte gar die Hälfte solcher pathologischer Steigerungen durch Chloralhydrat mindern. Der organisch bedingte Stoffwechsel blieb im Chloralhydratschlaf erhalten. Es war daher eine einfache Folgerung, wenn man im Anschluß daran mit Thyroxindarreichung die Wirkung des Chloralhydrats aufzuheben oder zu

verhindern suchte. Beim Hunde ließ sich die Narkose aufheben. Ebenso zeigten thyreoprive Hunde im folgerichtigen Gegensatz dazu eine Verlängerung der Narkosedauer[4]).

Bei dem Versuch, am Kaninchen durch Thyroxingabe den Cholesterinspiegel im Blut zu senken, wirkte das Hypnotikum hemmend und verzögernd. Im Vergleich mit dem Zwischenhirnnarkotikum Veronal, das die Cholesterinsenkung völlig aufhob, zeigt sich die unvollständige Wirkung des Chloralhydrats auf das Zwischenhirn und den dort zu vermutenden Angriffspunkt des Thyroxins[5]).

Bei der Durchsicht der verschiedenen Tierversuche zeigen sich Blutzuckerveränderungen, sowie Glykosurien und andere Regulationsstörungen, die mit dem hormonalen Antagonismus von Adrenalin und Insulin in Zusammenhang stehen. Die wenigen Versuche aus dem 19. Jahrhundert zeigen bei akuter Vergiftung das Auftreten einer Glykosurie[6]), die mancherlei Grund haben kann. Nebelthau[7]) fand bei Hühnern eine Vermehrung des Glykogengehaltes der Leber, was mit den stoffwechseleinschränkenden Versuchen an der Schilddrüse in Übereinstimmung zu bringen wäre. Dagegen vermag Eckhard[8]) weder den experimentellen Diabetes durch Zuckerstich, noch den nach Reizung des durchschnittenen zentralen Vagusendes zu verhindern. Auch die neuere Literatur zeigt als deutlichstes Wesensmerkmal eine Steigerung des Blutzuckers. Es wird die Adrenalin- wie die Zuckerstichhyperglykämie gesteigert. Der Versuch Jacobsons[9]) zeigt am Kaninchen, welches einen Normalblutzuckergehalt von 0,11—0,12% hat, eine Erhöhung auf 0,23%. Gleichfalls fand er, daß die Hyperglykämie der narkotischen Wirkung parallel gehe. Carasco[10]) kommt bei seinen Tierversuchen zu gleichen Ergebnissen. Man hätte eigentlich im obigen Sinne der Stoffwechseleinschränkung eine ebensolche für den Blutzucker erwarten können, daß dies nicht der Fall ist, läßt auf eine noch unbekannte Nervenschädigung schließen. Weitere Versuche ergaben ebenso eine Abnahme des Leber- und Muskelglykogens und Erhöhung des Blutzuckerspiegels[11]). Dabei soll die Erhöhung von einer gewissen Gabengröße abhängen. Nach Högler und Zell[12]) besitzen 75 mg/kg beim Kaninchen noch keine solche Wirkung, dagegen deutlich eine Dosis von 185 mg/kg. Die Ausschaltung des Sympathikus und Vagus mit Ergotamin bzw. Atropin soll keinen größeren Einfluß besitzen. Im Gegensatz zu Jacobson fanden sie eine Abschwächung der durch Adrenalin erzeugten Hyperglykämie. Hier sei auch auf das Ergebnis von Kodoma[13]) hingewiesen, der bei der Katze Hemmung der Nebennierenadrenalinausschüttung fand. Andeutungsweise sei noch auf Sakamoto hingewiesen, dessen Ergebnisse bei anderen Schlafmitteln noch eingehend berücksichtigt werden sollen, der beim Kaninchen eine geringe Hyperglykämie fand. Hypoglykämische Krämpfe, durch Insulin er-

zeugt, waren durch Chloralhydrat nicht zu unterdrücken. Die letzten Versuchsergebnisse weichen wiederum von denen von Brugsch Horsters[14]) und Ishigami[15]) ab und sind damit ein Beweis mehr für die Mehrzahl obiger Befunde. Abschließend darf man behaupten, daß in den meisten Fällen Hyperglykämie hervorgerufen wird, die entweder durch direkten Einfluß auf die Leber oder durch adrenergischen Effekt, der nun zentral oder peripher entstanden sein mag, bedingt ist.

Bei der Wirkung von zugeführtem Adrenalin wurde oben schon die verstärkende Wirkung auf die Hyperglykämie gezeigt. Es hat sich ebenso wirksam am Herzen als Antagonist bei Chloralhydratnarkosen erwiesen[15]).

Über die Frage nach der Beeinflussung der normalen Geschlechtsfunktionen fand man bei geschlechtsreifen weiblichen Ratten bei geringen Dosen von Chloralhydrat und Veronal-Natrium, die keine Schädigung hervorriefen, keine Hemmung des Sexualzyklus. Brachte man kastrierte weibliche Ratten durch Progynon wieder in Brunst, so fand sich eine geringe Abschwächung der Hormonwirkung, sodaß kaum eine spezifische Wirkung anzunehmen ist. Vielleicht hängt die Reaktion des Organs mit der Beeinträchtigung des Kreislaufs zusammen, der geschädigt sein dürfte. Dagegen schließen die Versuche nicht eine Hemmung der Sexualfunktion auf hormonaler Grundlage nach chronischem Gebrauch aus[17]). Die Empfindlichkeit fand sich für beide Geschlechter gleich[18]).

Chloralose (Glukochloral).

Im Vergleich zum Chloralhydrat lassen sich für Chloralose in der Literatur nur Hinweise für die Nebenniere und das Pankreas und den damit in Zusammenhang stehenden Blutdruck und Blutzucker finden. Schon 1893 und 1897 finden sich Ergebnisse von Richet[1]) und Hefftter[2]), nach denen der Blutdruck nach nicht tödlichen Dosen erhalten bleibt. Die neuere Literatur weist dazu im Gegensatz bei Darreichung von 5—30 cg/kg einer bei 40° gesättigten Lösung, intravenös injiziert, eine Minderung der Adrenalinsekretion der Nebennieren und damit Senkung des Blutdrucks, Verlangsamung des Pulses und Hypoglykämie[3]). Doch findet sich auch hier ein Gegenstück, das allerdings bei geringer Dosis von 0,08—0,1 g/kg Chloralosan (einem französischen Chloralose-Handelsprodukt) Blutdruck und reflektorische Regulierung bei der Mehrzahl der Versuchstiere erhalten bleibt[4]). Vielleicht tragen aber gerade die angeführten Faktoren die Schuld an dem widerspruchsvollen Ergebnis. Eine Beurteilung ist danach jedenfalls noch nicht möglich, vor allen Dingen da neueste Versuche am Hunde, nach mehrere Stunden an-

haltender Chloralosenarkose, wiederum Anstieg des Blutzuckers, Vermehrung der Milchsäure und dazu entsprechendes Absinken der Alkalireserve im Blut zeigten. Nach Dosen bis 5 mg/kg war keine Änderung der Adrenalinreaktion zu bemerken[5]). Doch scheint allgemein auch hier die Dauer und Dosis der Narkosis bei der Steigerung des Blutzuckers die bedeutendste Rolle zu spielen. Die Versuche, die auch auf Wiederkäuer (Schafe) ausgedehnt wurden, zeigten ähnliche, nur nicht so eindeutige Veränderungen[6]).

Insulininjektion ruft bei chloralisiertem Hund deutlich Hyperadrenalinämie hervor, ein Zeichen, daß das hormonale Antagonistenspiel keineswegs gestört ist[7]).

Zum Schluß sei noch eine Beobachtung hinzugefügt, die wiederum eine Zunahme der sympathischen Regulation anzeigt. 13 Hunde narkotisierte man intravenös mit Chloralose. Anschließend und 2¼ bis 4⅔ Stunden später zählte man die Lymphozyten. In 12 Fällen wurde deutlicher Abfall, in einem Fall keine Änderung festgestellt[8]).

Bezüglich der Wirkung auf Blutdruck und Blutzucker ist Chloralose der Vorzug vor Chloralhydrat zu geben.

Die Gruppe der Bromurale.

Bromural.

Die Gruppe der Bromurale wird mehr als Sedativa denn als Schlafmittel benutzt. Die Wirkung auf das endokrine System zeigt sich vielleicht andeutungsweise bei Airila[1]), der bei seinen Versuchen Absinken des Blutdruckes und deutliche Temperaturabnahme am Kaninchen bei tödlicher Dosis feststellte. Dies sind Feststellungen, die sowohl zentral wie peripher ausgelöst, wie z. T. aktiv physikalisch bedingt sein können. Es kommt einem Versagen des adrenergischen bzw. des gesteigerten cholinergischen Effektes gleich.

Beim Neodorm[2]) findet sich Abnahme der Pulsfrequenz im tiefen Schlaf. Eine gewisse Verringerung findet sich auch physiologisch im normalen Schlaf.

Eine hohe Bedeutung hat das Avertin, das schon am umfangreichen Schrifttum zu erkennen ist.

Die Abnahme des Blutcalciumgehaltes um 7—13%, wie sie Stiasny[3]) bei seinen Versuchen beobachtet und wie Cloetta auch bei anderen Schlafmitteln gesehen hatte, könnte als elektive Wirkung auf die Paraschilddrüsen gedeutet werden. Diese Reaktion hat mit dem physiologischen Schlafzustand insofern Gemeinsames, als auch dort der Calciumspiegel des Blutes zurückgeht und der Kaliumspiegel steigt.

Die bedeutsamste Stellung nimmt auch hier wieder das Auftreten von vermehrter Glykämie ein. Während bei Tierversuchen kaum

oder nur geringe Hypoglykämie beobachtet wurden[4]), liegen beim Menschen andere Befunde vor. Bei 25 Fällen, denen intrarektal 0,125 g/kg gereicht wurde, trat eine Hyperglykämie auf. Die Veränderungen entstanden während des Stadiums des Tiefschlafes knapp vor der Operation. 8 bis 10 Minuten nach Einführung des Avertins waren noch keine Änderungen feststellbar. Eine Abhängigkeit der Höhe des Blutzuckers von der benötigten Avertinmenge konnte zahlenmäßig nicht bestimmt werden. Unmittelbar nach der Operation stieg die Zuckermenge und war 6 Stunden später am größten. Dann verringerte sie sich stufenweise wieder und hatte nach 48 Stunden wieder die ursprüngliche Höhe erreicht. Bei längerdauernden und schwierigen Operationen erreichte die Hyperglykämie höhere Werte und die Zuckerkurve fiel langsamer ab. Die postoperativen Veränderungen waren aber geringer wie beim Äther und Chloroform. Glykosurie trat dabei nicht in tiefster Narkose ein, noch fand sich Acidosis[5]). Nakamura[6]) fand bei einem größeren chirurgischen Material dasselbe. Mit einem Maximum nach 6 Stunden stieg der Blutzucker an und erreichte nach 24 Stunden meistens seine physiologische Norm wieder. Die Wirkung geht über den sympathischen adrenergischen Anteil des Zuckerregulationszentrums im Mittelhirn und löst in der Nebenniere eine vermehrte Adrenalinbildung aus[7]).

Dagegen zeigte sich beim Menschen und Tiere eine vorübergehende Senkung des Blutdruckes, so bei Waddel[8]) nach 0,3 g/kg rectal oder 0,15 g intravenös, ebenso bei Gorham[9]), Seevers[10]), Borsotti[11]). Nach der obigen Bemerkung der vermehrten Adrenalinausschüttung mußte die Drucksendung aber mehr zentral bedingt sein. Der Druckabfall war dabei um so größer, je höher die Werte vor der Narkose waren und Kennedy[12]) beobachtete, daß der systolische Druck stärker abnahm als der diastolische.

Beim Versuch, die Narkose durch irgendwelche Einflüsse abzukürzen, hat man auch verschiedene Hormone versucht. Insulin und Thyroxin vermochten die Entgiftung nicht wesentlich zu beschleunigen[13]). Im günstigsten Falle war die Erholungszeit um 20% verkürzt[14]). Längere Vorbehandlung mit Thyroxin erwies sich als Narkose verlängernd. Die letzten Untersuchungen von Stamm[15]) berichten von einer Beschleunigung der Entgiftung durch Insulin und Traubenzucker. Nebennierenexstirpation wirkte hemmend. Die symptomatische Wirkung des Adrenalins wird durch Avertin nicht beeinflußt (Waddel).

Aus dem Gebrauch des Sedativums ist bisher kaum eine schwerere Störung des endokrinen Systems beobachtet worden.

Gruppe des Sulfanols.

Sulfonal.

Reaktionen in der eben beschriebenen Weise sind beim Sulfonal nicht beobachtet worden, was auch der diesbezügliche geringe Umfang der Literatur kennzeichnen mag. Es findet sich lediglich eine Studie von Regnier vor, der am Kaninchen und Pferd eine elektive Speicherung in den endokrinen Drüsen beobachtet hat. Die Kaninchennebenniere und Schilddrüse enthielt 21 mal, die Pferdenebenniere und der H.V.L. 23mal mehr Sulfonal als das Hirn der Tiere. Wollte man aus der Tatsache, daß parenchymatöse Organe wie Niere, Leber besonders nach längerer Darreichung der Disulfone ausgedehnte Nekrose der Zellen, der Tubuli contorti und der Leberzellen aufweisen, nach obigem Befund auch auf die endokrinen Drüsen übertragen, so wäre vielleicht eine Ursache mehr gefunden für die verschiedenen Vergiftungserscheinungen des Körpers nach diesem Schlafmittel. Vielleicht werden besondere Versuche hier noch Klarheit bringen.

Die Barbitursäurederivate.

Veronal.

In neuerer Zeit sind die abgehandelten „alten" Schlafmittel besonders durch die Barbitursäurederivate verdrängt worden. Eine große Anzahl von Untersuchungen sind seit ihrer Einführung in die Praxis angestellt worden. Nach Darreichung von 1 g Veronal 10 Tage lang, also einer Dosis vom oberen Grenzwert, ließ es sich zu 0,69 mg% in den Nebennieren, zu 11,25 mg% in der Schilddrüse, zu 2,4 mg% im Hoden, zu 4,8 mg% im Pankreas und weiterhin zum Vergleich zu 5,29 mg% im Hirn und zu 4,4 mg% im Blut nachweisen[1]). Die Werte der Schilddrüse und der Nebenniere sind beträchtlich und im Vergleich zum Hirn fast doppelt so groß. Schließen wir gleich die pathologische Anatomie an. Bei Katzen und Affen finden sich, allerdings nach großen Mengen von Veronal, Dial, Luminal, bereits nach 7 Tagen zahlreich regellos verteilte mucinähnliche Massen im Gehirn. Bei akuter Vergiftung wurde in den Ganglienzellen des Kleinhirns und Mittelhirns degenerative Veränderungen und Chromatolyse gefunden[2]). Gleiche Befunde ergaben sich bei Katzen mit Somnifen[3]). Auch beim Menschen ließen sich nach Barbitursäurevergiftung Entartungserscheinungen nachweisen. Weitere Versuche zeigen dasselbe Bild. Bei chronischer Medinalvergiftung fand sich Nekrose und Verfettung an der Leber[4]), insuläre Hepatitis, fettige Entartung beim Kaninchen[5]). Nach all den pathologischen Veränderungen und dem obigen Hinweis der großen beinahe

elektiven Speicherung in den endokrinen Organen könnte man nicht ohne guten Grund geneigt sein, solche oder ähnliche Änderungen auch für diese anzunehmen. Eine dahingehende Vermutung wird auch von den Schülern F a b r é s [6]) ausgesprochen. Eingehende diesbezügliche Untersuchungen könnten hier noch klärend wirken.

Schon beim Chloralhydrat wurde auf die hemmende Wirkung des Veronals auf die Cholesterinsenkung nach Thyroxingabe hingewiesen[7]). Bei demselben Untersucher zeigte sich nun auch die Unwirksamkeit des thyreotropen H.V.L. Hormons bei Veronal-Natrium den Blutcholesterinspiegel zu senken.

Adrenalin und Insulin werden durch Barbitale wenig oder gar nicht beeinflußt[7]). Neuere Versuche von T a c h i b a n a [8]) zeigen allerdings eine Steigerung der Adrenalinhyperglykämie sowie Zunahme der insulinwirkenden Senkung des Blutzuckerspiegels, also eine bessere Sensibilisierung für beide Hormone.

Wie ist nun der Einfluß auf den unbeeinflußten Zuckerstoffwechsel? L ö w y [9]) behauptet, daß Veronal im allgemeinen gar keinen Einfluß hat. B u r d i [10]) beobachtet beim Hund, unabhängig von der Dosis, die er oral reichte, eine kurzdauernde Steigerung und dann eine Senkung. Bei subkutaner Darreichung war eine geringe Senkung[11]) oder keine Änderung, bei intraperitonealer Gabe bei Katze und Taube, auch eine Senkung festzustellen[12]). Neuerdings untersuchte L e r m a n n [13]) noch einmal die Frage der Wirkung auf den Blutzueckr, da sich kein einheitliches Ergebnis in den früheren Versuchen gezeigt hatte. Nach einer 16—18stündigen Hungerperiode gab er Hunden oral Veronal 0,04 g/kg. Sie wirkten leicht blutdrucksteigernd. Dosen von 0,05—0,2 g/kg bewirkten mächtige Senkung. L e w i n referiert über das Auftreten von Glykosurie bei Veronalvergiftung, die von den Untersuchern als alimentär aufgefaßt wurde. Er bezeichnet sie als chemisches Äquivalent des Claude Bernardschen Zuckerstichs und legt diese Eigenschaften allen schlaferzeugenden Mitteln bei[14]).

Der Glucoseabbau wurde durch Veronal nicht verändert, durch Evipan, Phanodorm, Lumial gefördert. Diese Versuche, in vitro ausgeführt, stehen jedenfalls nicht im Gegensatz zu den obigen Ergebnissen, wo die Senkung des Blutzuckers überwog[15]). Im Ganzen scheint aber doch die Tätigkeit der Nebenniere wie der Inselzellen gemäßigt bzw. unterdrückt zu sein, was auch durch die pathologisch-anatomischen Ergebnisse, wie durch die bessere Sensibilisierung der isolierten Hormone erwiesen sein mag.

Über die Wirkung von Veronal-Natrium auf die normalen Geschlechtsfunktionen weiblicher Nagetiere wurde bereits im Zusammenhang mit Chloralhydrat berichtet[9]).

Medinal.

Unter dem Einfluß von Medinal ist der Blutzucker bei oraler Zuckerreichung beim Menschen höher als ohne Hypnotikum[17]).

Luminal.

Der erhöhte Stoffwechsel der Basedowkranken[16]) wird durch Luminal eingeschränkt. Eine ähnliche Wirkung auf Thyroxin ist schon beim Veronal gesehen worden. Man hat dabei aber zu berücksichtigen, daß Luminal eine hemmende Wirkung auf die Gewebsoxydation ausübt, die 10—25% beträgt und dadurch zu einem gewissen Teil an dieser Stoffwechseleinschränkung teilhat[17]). Bei gesunden Menschen soll eine Änderung nicht eintreten. Im übrigen fanden sich gleiche und ähnliche Ergebnisse für Luminal wie für Veronal, obwohl man dem Luminal einen etwas stärkeren adrenergischen Effekt zuschreiben möchte. Wie bereits erwähnt wird der Glukoseabbau gefördert. Der pressorische Effekt einer 1 : 100 Adrenalinlösung wird verlängert[18]).

Bei mit Luminal behandelten kastrierten Mäusen benötigte Zondek[19]) größere Folliculinmengen, um die Tiere wieder in Brunst zu bringen, als die bei Kontrolltieren. Er schuldigt dafür die narkotische Zelle an, die für die Hormone unempfindlicher werden soll.

Dial.

Die Senkung des Calciumspiegels[20]) im Blut spricht für eine Mitbeteiligung bzw. verminderte Tätigkeit des anteilmäßigen Komplexes von Hypophyse und Parathyreoidea bzw. Thymus.

Intraperitoneal verabreicht bemerkt man beim Hund und beim Kaninchen Hyperglykämie, oral gegeben, war die Steigerung nur sehr gering[21]).

Bezüglich der Hormone gesehen widersprechen sich beide Ergebnisse, obwohl sie keine eindeutigen Ergebnisse nach der positiven wie nach der negativen Seite liefern. Sie scheinen somit auf Umstände wie Abkühlung usw. zurückführbar zu sein, die im Gefolge von Schlafmittelverabreichung häufig vorhanden sind.

Amytal- (= Äthyl-isoamylbarbitursäure).

Ebenso wie Luminal machte Amytal beim gesunden Menschen keine Grundumsatzänderung, dagegen schränkte es auch den erhöhten Umsatz der Basedowkranken ein[22]). In Tierversuchen[23]) fand man in Übereinstimmung mit dem vorigen Versuch erst bei größeren Dosen eine Einschränkung, die aber Bijlsma[24]), der gleiche Versuche bei der Ratte mit Somnifen unternahm, ausdrücklich auf die Schädigung der Atmung zurückgeführt haben will.

Cori[25]) afnd nur geringe Beeinflussung des Kohlehydratstoff-

wechsels bei der Ratte. Hines und Mitarbeiter[26]) zeigten, daß der Glykogengehalt amytalisierter Hunde nach Zuckereinverleibung höher war als bei den Vergleichstieren. Er betrug bei ihnen 4,5%, bei jenen nur 2,1%. Dagegen stellte Long[27]) unter besonderen Versuchsbedingungen Abnahme des Muskelglykogens fest.

Der Blutzucker war bei normal wirksamen Dosen bei Hund, Katze und Kaninchen, oral oder subkutan, nicht verändert[28]). Intraperitoneale Verabfolgung steigere die Glykämie[29]). Underhill fand aber auch bei oraler und subkutaner Darreichung eine Steigerung. Neuere Versuche zeigten bei Tauben bei einmaliger Dosis von 0,02 g nichts, aber die nach 1½ Stunden wiederholte Gabe erhöhte den Zuckergehalt des Blutes[30]). Bei Zuckerbelastung war beim Hund mehr Blutzucker und Glykosurie zu beobachten wie bei den unbehandelten Vergleichstieren, obwohl, wie oben dargelegt wurde, der Glykogengehalt merklich erhöht war. Die normalen Verlaufsreaktionen von Insulin und Adrenalin müssen irgendwie beeinflußt sein.

Die Empfindlichkeit männlicher und weiblicher Ratten dem Amytal gegenüber ist verschieden. Die männlichen Tiere sollen sehr viel widerstandsfähiger sein. Die Dosis letalis beträgt 4 mg/100 g für das männliche und 2,2 g für das weibliche Tier[31]). In neueren Versuchen zeigte Barron, daß bei jungen Tieren, deren Gewicht zwischen 50 und 60 g schwankt, kein Geschlechtsunterschied vorhanden war. Erst bei schwereren Tieren wurde er bemerkbar. Kastriert man männliche Tiere, so nähert sich ihre Empfindsamkeit der der weiblichen Tiere. Der Forscher kommt zu dem Schluß, daß die durch die Pubertät bedingte gesteigerte Hypophysen- und Nebennierentätigkeit den Wasserhaushalt und damit die Empfindlichkeit ändere, denn durch intravenöse Injektion von 10 ccm Ringerlösung sah er, daß die Tiere letale Gaben überstanden[32]).

Numal (= Isopropyl-allylbarbitursäure).

Es fand sich lediglich eine Studie über den Einfluß auf die künstliche Ejakulation beim Meerschweinchen. Dabei prüfte man den Einfluß von 0,25—0,9 ccm/kg Numal. Das Körpergewicht nahm leicht ab. Die Spermamenge nahm fortlaufend ab, aber nicht parallel zur Dosis. Die Beweglichkeit der Spermatozoen blieb normal, nur die Gerinnung des normal rasch koagulierenden Spermas war verzögert[33]).

Nembutal.

Versuche an Ratten zeigten bei Thyreoidea-Fütterung und narkotischen Nembutalgaben geringere Gewichtsabnahme als die Kontrolltiere, die keine Schilddrüse erhalten hatten. Die Erholung verlief nicht wesentlich schnellen[34]).

Nembutal macht selbst bei intraperitonealer Verabreichung nur

geringe Hyperglykämie[35]). Anderseits fanden Hall und Salyan[36]) bei gleicher Darreichung Abnahme des Blutzuckers. Daß toxische Gaben stets Hyperglykämie verursachen, braucht nicht zu verwundern, denn über eine dadurch bedingte Atemstörung entsteht sekundär die gesteigerte Glykämie[37]). Geschlechtsgebundene Unterschiede konnte Barron[38]) nicht feststellen. Auch Carmichael[39]) konnte auffallende Empfindlichkeitsunterschiede nicht beobachten, obwohl bei den jüngeren Ratten die mittlere Letaldosis 100—120 und bei den alten Tieren 8—90 mg/kg betrug, also alte Tiere empfindlicher als junge waren.

Pernocton.

Nach der Literatur sind die Wirkungen des Pernoton als sehr gering zu bezeichnen. Es wird eine unerhebliche Calciumabnahme im Blut festgestellt[40]).

Die Reaktion pernoctonbetäubter Kaninchen zeigten keine Veränderungen gegenüber der Norm bei Insulin und Adrenalin[41]). Vielleicht auch deswegen sind kaum Änderungen im Verhalten des Blutzuckers bekannt geworden[42]). Selbst nach intraperitonealer Darreichung von 9—11 mg/100 g Kaninchen war nur eine geringfügige Steigerung von 105,5 auf 111 mg% festzustellen. In neuesten Versuchen werden die Ergebnisse bestätigt[43]).

Soneryl (= Äthyl-n-butylbarbitursäure).

Behandelte man Mäuse 2 Tage lang mit Hodenextrakten und injizierte ihnen subkutan steigende Mengen Soneryl ein, dann erschien die narkotische Wirkung deutlich abgeschwächt. Gleiche Wirkung erzielte man auch bei Ovarienextrakt, nicht jedoch mit anderen Organextrakten[44]).

Sevenal.

In tiefer Sevenalnarkose wirkte das Thyroxin bedeutend weniger stoffwechselsteigernd als bei Normaltieren, ein weiterer Beweis für die Vermutung der zentral bedingten (s. S. 7) Thyroxinstoffwechselsteigerung[45]). Eine ebensolche zentralnervöse Erregung wird auch für Insulin angenommen, da bei Hunden, die mit Barbiturderivaten narkotisiert waren, auf Insulininjektion keine vermehrte Adrenalinausschüttung bestand, trotz Hypoglykämie.

Somnifen.

Über die Beziehung des Somnifens zum Grundumsatz wurde schon beim Amytol (S. 18) berichtet. Zu erwähnen ist noch, daß eine intravenöse Injektion von 30 mg beim Hunde eine unwesentliche Senkung des Blutcalciums hervorruft, wärend sinngemäß der Kaliumspiegel erhöht ist[48]). Ein Drittel der Dosis, die keinen Schlaf hervorruft, ist auch für den Calciumspiegel unwirksam.

Pentobarbital.

Junge weibliche weiße Ratten wurden weniger beeinflußt als die gleichaltrigen männlichen. Bei den ausgewachsenen Tieren war das Verhältnis genau umgekehrt. Gewöhnung trat unabhängig von Alter und Geschlecht ein. Nach Unterbrechung von 2—5 Wochen der Dauerbehandlung waren die weiblichen und die kastrierten männlichen Tiere empfindsamer. Die Toleranz trat dann aber rasch ein. Die männlichen Tiere blieben davon unberührt[49]).

Evipan-Natrium.

Die Schilddrüse ist dem Evipan-Natrium gegenüber wirkungslos und indifferent[50]). Gab man Hunden 0,025—0,5 g/kg Epivan-Natrium intravenös, so war unter anderem eine Abschwächung der Adrenalinwirkung festzustellen, z. T. war sie aber auch verstärkt. Die Versuche Ioltreins bestätigen obige Resultate beim Menschen[52]).

Der Blutzucker blieb einigermaßen unverändert. Er wurde aber auch vermehrt und im weiteren Verlauf der Narkose unter den Ausgangswert sinkend gefunden[53]), was auch mit den Ergebnissen Ioltrein's (s. o.) in Einklang zu bringen wäre, Dagegen fand sich bei der Narkose von Diabetikern und Gesunden wiederum kaum eine Steigerung der Glykämie. Nur bei der Lumbanästhesie kam es stets zu mäßigen Zuckersteigerungen. Evipan ist deshalb besonders zur Durchführung der Narkose bei Diabetikern geeignet[54]).

Bei Rattenböcken blieb die Entfernung der linken Nebenniere ohne Einfluß auf die Erholungszeit nach Evipan[55]).

Als Beziehung zwischen Konstitution und geschlechtsgebundenem Wirkungsgrad zeigte sich, daß die langwirkenden Berbitale Veronal, Ipral, Sandoptal, Numal, Dial, Luminal und die beiden kurzwirkenden Barbitale Noctal und Dichlorallylbarbital beide Geschlechter gleich beeinflusse, dagegen Neonal, Optal für weibliche giftiger als für männliche Ratten waren, was noch ausgesprochener bei Amytal, Nembutal, Seconal, Pernocton, Rectidon, Phanodorm, Eunarcon und Evipan war. Die Empfindlichkeit steigerte sich je länger und verzweigter die aliphatische bzw. cylohexenyl-Gruppe war. Die Erholungszeit der Weibchen war hier doppelt so lang wie bei den Männchen. Bei anderen Tieren allerdings zeigten sich mit Evipan kaum oder nur andeutungsweise Unterschiede. Junge Kastratenböcke waren nie so lang narkotisiert wie Weibchen, aber 26 bis 32 Tage alte Kastraten waren ebenso empfindsam. Bei Weibchen nahm die Erholungszeit bis zum 3. Monat zu und blieb dann konstant. Bei Männchen fiel sie nach 6 Wochen stark ab und stieg dann langsam bis zur halben Erholungsszeit der Weibchen im 4, Monat. Bei den jungen Kastraten fiel sie in den ersten 5 Wochen nach der Opera-

tion ebenso rasch ab, um dann wieder zu steigen, erreichten aber den Wert der Weibchen nie. Die Toleranzunterschiede werden nicht nur auf die verschiedenen Geschlechtsfunktionen, sondern auch auf Differenzen der gesteigerten Hypophysentätigkeit geschoben. Bei Kaninchenböcken vermißte man eine Einfluß der Kastration gegenüber Evipan. Gab man 5—6 Monate alten geschnittenen Weibchen nach 35 Tagen je 10 E. männliches Geschlechtshormon, so war die Erholungszeit um $^2/_5$ verkürzt, vorher war ebenfalls kein Einfluß gegenüber normalen Weibchen zu bemerken. Eigenartig ist weiterhin, daß die Erholungszeit bei durch Mangel an Vitamin E sterilen Ratten unverändert war. Ein resistenzverstärkender Einfluß besonders des männlichen Keimdrüsenhormons ist nach all den Versuchen nicht zu leugnen.

Die Barbitale zeigen in ihrer Gesamtheit wenig Anhaltspunkte, die eine schwerwiegende Schädigung für die zu beobachtenden Organe erkenen ließen, mit Ausnahme chronischer und toxischer Gaben. Manchmal waren gar günstige therapeutische Effekte im Gefolge, wie z. B. beim Basedow.

Die Gasnarkotika.

Stickstoffoxydul.

Nach Einatmung von 85% Stickstoffdioxyd und 15% Sauerstoff wurde nach einer Dauer von 10 bis 60 Minuten Hyperglykämie beobachtet, die Werte von 128 und 180 mg% annahm. Tiere, die längere Zeit gehungert hatten, wiesen geringere Hyperglykämie auf. Die Untersucher führen die Wirkung auf eine Mehrausschüttung von Adrenalin zurück, da die Nebennierenexstirpation die Hyperglykämie größtenteils unterdrückt[1]). Jedenfalls wird die bestehende Anoxämie auch dazu beitragen. Steigerte man die Stickdioxyddosis auf 100%, so fand sich im Blute des Hundes eine starke Zuckersteigerung, 0,3 g%. In Selbsversuchen trat Glykosurie auf[2]). Die beiden letzten Versuche gehen aber auf 1886 zurück und könnten vielleicht nicht so ernsthaft gewertet werden, da Reinheit des Gases und Genauigkeit der Untersuchung wohl nicht die Sicherheit heutiger Untersuchungsmethoden boten.

Acetylen.

Durch Schilddrüsenfütterung bedingter erhöhter Stoffwechsel setzte bei der Ratte die Empfindsamkeit gegen Acetylen herab, sodaß größere Mengen des Narkotikums verwendet werden mußten. Bei Mäusen beeinflußte die Schilddrüsensubstanz allein den Stoffwechsel nicht und damit auch nicht die Acetylenempfindlichkeit. War dagegen eine Stoffwechselsteigerung vom Geschlecht aus bedingt, so war die Wirkung eine ähnliche wie bei den mit Schild-

drüse gefütterten Ratten. Sonst übte das Geschlecht keinen Einfluß aus, aber junge Tiere waren empfindlicher wie alte[1]).

Im Anschluß und schon während der Narkose nahm der Blutzucker mäßig zu[2]). Das Glykogen in der Leber wurde noch ziemlich hoch gefunden[3]).

Äthylen.

Die Wirkung des Insulins wurde durchÄthylen nicht aufgehoben, ebenso fehlte Acidosis. Damit ist Äthylen wie Evipan ein geeignetes Mittel für Diabetiker[1]).

Interessant ist es vielleicht noch, daß einige Kohlenstoffderivate des Äthylens östrogene Wirksamkeit zu entfalten vermögen, sodaß kastrierte weibliche Ratten in Brunst gebracht und auch begattet wurden[2]).

Das Propylen hat ähnliche Eigenschaften wie das Äthylen. Über Butylen und Cyclopropan liegen für das gestellte Thema kaum Arbeiten vor.

Die mäßigen Einflüsse auf das endokrine System, soweit sie bekannt sind, mögen mit dazu beigetragen haben, daß die Gasnarcotica sich im Gegensatz zu fast allen anderen Narkoticis steigernd durchsetzen.

Inhalationsanästhetica.

Chloroform.

Schon beim Veronal wurde Fabre angeführt, dessen Schüler, wegen der verhältnismäßig großen Stapelung auch von Chloroform in den endokrinen Organen, eine Funktionsänderung annahmen. Nach einer 30 Minuten dauernden Narkose fand sich im Pankreas 30—38,5%, in den Hoden 15—32%, in der Schilddrüse 19,5 bis 38,9%, im Nebennierenmark 46—93%, der Nierennebenrinde 79—146 mg%. Das Blut enthielt dabei nur 32—48 mg%. 24 Stunden nach der Narkose ließen sich noch 20% in der Schilddrüse und in der Nebenniere noch 29% feststellen, während das Blut vergleichsweise noch 7% der ursprünglichen Menge enthielt[1]).

Nach subkutaner Einspritzung von 0,5—0,8 ccm/kg am Kaninchen fand Ito[2]) erst eine starke Vermehrung der Epithelkörpergranula, die aber nach 2—5 Tagen vermindert war. In der Schilddrüse nahm sie fortlaufend ab, ebnso in der Thymus. Dagegen fehlte diese Abnahme der Granula in der Nebenniere und der Hypophyse. Scaglione[3]) hatte 1915 schon ähnliches Verhalten der endokrinen Drüsen beobachtet.

Der uteruswirksame Anteil des HHL wurde durch Chloroform nicht beeinflußt. Es verursachte auch keine vermehrte Bildung[4]). Das gonadotrope HVL-Horman wirkte verkürzend auf die Narkosezeit,

die Erholungszeit war kaum verändert. Nach ausgiebiger Röntgenbestrahlung der Hypophyse war die Zeit bis zum Herz- und Atemstillstand stark verlängert. Die Wirkung des HVL soll vornehmlich in der Änderung des Absorptionskoeffizienten des Chloroforms im Blut zu suchen sein, wobei die primäre Ursache für das veränderte Verhalten des HVL in der physikochemischen Abänderung des Blutes begründet sein[5]) soll.

Hamburger[6]) will bei thyreopriven Tieren nach Chloroformnarkose keinen vermehrten Eiweißzerfall bemerkt haben. Eine Bestätigung durch neuere Versuche steht darüber noch aus. Eine Beeinträchtigung der Schilddrüsentätigkeit fand Schwarz[7]) mit einer Methode, wobei nach der Narkose das Serum Atropin nicht mehr unwirksam macht. Bei gesunden nicht narkotisieretn Menschen ist das Phänomen vorhanden, während es ebenso bei thyreopriven fehlt. Eine neuere Arbeit befaßt sich mit der Wirkung der Chloroformnarkose bei mit Thyroxin vergiftete Albino-Ratten[8]). Die Tiere unterlagen häufiger Zwischenfällen und starben öfter als Normaltiere. Bei Thyreotoxikose ist daher Chloroformnarkose als schädlich abzuraten, was soweit gelten mag, als man die Ergebnisse des Tierversuches auf den Menschen übertragen darf.

Nach langdauernder oft wiederholter Narkose waren an der Thymusdrüse schädliche Veränderungen zu beobachten. Es trat Hyperämie mit einzelnen hämorrhagischen Infiltrationen auf, die umso auffallender waren, je geringer die Involution des Organs fortgeschritten war[9]). Aber auch schon nach einstündiger Anwendung fand Latti[10]) Schwellung der retikulären Elemente und Hyperämie, nach wiederholter Narkose gar hochgradige Atrophie des Organs. Deshalb dürfte die Anwendung des Narkotikums bei jugendlichen Individuen unbedingt abzuraten sein.

Die klinisch am besten zu erfassenden und deswegen bedeutsamsten Wirkungen sind die der Nebenniere und des Pankreas. Sie sind für dieses alte Narkotikum sehr häufig Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen. Nach einer ½- bis 5stündigen Narkose nahm die Chromierbarkeit der Nebennieren ab, gleichzeitig fand eine starke Ausschwemmung der chromaffinen Substanz in die Blutbahn statt[11]). Andere Untersucher[12]) fanden Abnahme der Adrenalinmenge in den Nebennieren. Schließlich werden Schädigungen am Cytoplasma und am Kern der Markzellen gefunden[13]), sodaß diese nicht mehr fähig sind, die chromaffine Substanz auszubilden. Auf der anderen Seite wird gerade das Gegenteil beobachtet. Keine Abnahme der chromaffinen Substanz[14]), lediglich Anzeichen einer Zellproliferation[15]) werden gefunden. Ebenso scheint es nach eingehenden Versuchen Elliots[16]) an der Katze noch zweifelhaft zu sein, ob nicht doch eine Ausschwemmung des Adrenalins erfolgt, die aber auf Reizung des Sekretionsnerven zurückzuführen wäre und

dann nach Splanchnicusdurchtrennung ausbleiben mußte. Die isolierte Nebenniere war nicht zu beeinflussen. Die neueren Arbeiten scheinen aber endgültig zu zeigen, daß Chloroform die Nebenniere zu schädigen vermag. Bei den früheren Arbeiten mögen die verschiedensten Umstände, wie Dosierung, Ernährungszustand des Tieres usw. nicht so beachtet und deshalb derartige verschiedene Resultate ergeben haben. An Hunden[17]), die 1 Woche wiederholten Narkosen unterworfen waren, wurde Hyperämie der Rinde mit Ödem besonders in der pars vascularis, ebenso Austritt von Erythroyten beobachtet. Die chromaffine Substanz im Mark nahm ab. Aber auch schon nach einmaliger Narkose[10]) war der Adrenalingehalt bedeutend gemindert. Unter Umständen ließ sich hinterher nur $^1/_{20}$ des Normalgehaltes nachweisen, wobei im Erregungsstadium und zu Beginn der Narkose eher eine geringe Zunahme festgestellt wurde. Matsushita[19]) bestätigt diese Angaben am Kaninchen, ebenso Kodama[20]). Die isolierte Nebenniere[21]) weist nach Durchspülung mit ¼% chloroformhaltiger Lockelösung eine kurze Vermehrung und dann Hemmung auf.

Bei den folgenden Narkoticis finden sich ähnliche Wirkungen der erst auftretenden Beschleunigung und der nachfolgenden Verlangsamung. Frey[22]) führt diese Leistungssteigerung auf eine beginnende Störung des Erholungsvorganges zurück, die bei weiterem Absinken zur Verlangsamung des Effektes führen muß. Die Beobachtung, die am Muskel gemacht wurde, könnte auch auf andere Bewegungs- und Leitungsvorgänge ausgedehnt werden. Die Wirkung des Adrenalins ist in der Narkose nicht gestört. Es findet deshalb antagonistische Verwendung bei der Narkose, wenn es gilt den gesunkenen Blutdruck zu heben oder Herzschädigungen wettzumachen. Bei vollständiger Narkoselähmung und bei leichetr Narkose hat es dagegen keine oder schädliche Folgen[23]). Auch neuere Arbeiten kommen zu ähnlichen Ergebnissen[24]). Man hat nun versucht durch Kombination von Adrenalin und Chloroform die gesundheitsschädlichen Narkosefolgen zu vermeiden, indem man Adrenalin vorher intravenös injizierte. Es war eine Schutzwirkung für das Herz zu bemerken[25]). Dagegen wurden bei gleichzeitiger subkutaner Darreichung immer größere Schäden gesetzt[26]).

Die Veränderungen am endokrinen System der Nebenniere tragen daher sicherlich mit zu den eigentlichen Chloroformschäden bei.

Eigenartiger Weise findet man über das Pankreas bei weitem nicht die Fülle der Arbeiten wie bei der Nebenniere, wobei sich jedoch desto mehr Arbeiten über den Kohlehydratstoffwechsel und den Blutzucker finden, woraus man gewisse Beziehungen zum Pankreas ablesen kann. Montemartini empfiehlt vor jeder Chloroformnarkose sich von der Unversehrtheit des Kohlehydratstoffwechsels zu überzeugen. Die Anwendung von Insulin kann

lebensrettend wirken[27]). Auf diese letzte Bemerkung aufbauend, könnet man versucht sein, ähnliche oder gleiche Änderungen der Nebenniere auch für das Inselorgan anzunehmen. Durch unendlich viele Versuche ist die spezifisch schädliche Wirkung von Chloroform auf die Leber gezeigt und erkannt worden. Es entstand Nekrose der Zellen, toxische Fettleber, Leberatrophie usw., damit im Zusammenhang Verarmung an Glykogen, Auftreten starker Hyperglykämie und Glykosurie. Ferner hat sich gezeigt, daß bei hohem Glykogengehalt die Chloroformeinwirkung längst nicht so bedeutend ist wie beispielsweise bei einem hungernden Tier[28]). Wenn auch der Wirkungsmechanismus des Insulins noch nicht klar erkannt ist, so setzt er doch eine wenigstens normale Zelle voraus, um den Blutzucker wieder in Glykogen zu polimerisieren, sei es nun in der Leber oder im Muskel. F a b r e hat nun gezeigt (s. o.), daß auch das Pankreas beträchtliche Mengen des Narkotikums zurückhält. Aus den bisherigen Erfahrungen der anderen innersekretorischen Organe, insbesondere der Nebenniere, ließe sich rein aus dem Wirkungsmechanismus ein ähnlicher Schluß ziehen, daß eine Schädigung des Inselapparates und damit äußerste Verminderung der Insulinproduktion erfolgt, die an dem Zustandekommen der obigen Narkosereaktionen z. T. mitwirkt. Natürlich wären letzte Folgerungen noch in Versuchen zu erhärten.

Als Folgen der Chloroformsucht sistiert unter anderem auch der Geschlechtstrieb[29]). Experimentell erwiesen sich kastrierte weibliche Kaninchen weniger resistent als Normaltiere. Injiziert man erwachsenen Tieren Follikelhormon, so war die Zeit bis zum Herz- und Atemstillstand verlängert[30]). Bei Ratten waren ähnliche Ergebnisse. 12 bis 24 Stunden nach der Narkose war eine starke Degeneration der Spermazellen der verschiedenen Stadien zu beobachten[31]).

Somit ist fast bei allen Drüsen des endokrinen Systems der schädigende Einfluß des Chloroforms zu bemerken. Die Klinik hat sich diese Beobachtung zunutze gemacht und verwendet im Gegensatz zu den anderen Narkoticis Chloroform immer seltener.

Äther.

Mit Ätherkonzentrationen, wie sie im Körper gar nicht vorkommen können, unterdrückte S a i t o [1]) die Wirkung des Hypophysins und Pituglandols am isolierten Uterus des Meerschweinchens.

Eine Steigerung der Ätherempfindlichkeit soll mit Schilddrüsenfütterung erreicht werden, die in der Veränderung der Alkalinität und der Calziumjonen-Konzentrationen begründet sein soll[2]). Nach S a i n t o n [3]) waren dagegen thyroxinvergiftete Ratten ebenso widerstandsfähig wie Normaltiere.

Die Befunde über den Calciumgehalt des Blutes sind widersprechend. So finden einige Autoren[4]) Abnahme des Calciums nach an-

fänglicher Zunahme. Beim Menschen und Hund hingegen wurde z. T. eine deutliche Vermehrung von 10,32 auf 13,66% gesehen[5]). Damit wäre auch die Leukozytose in Einklang zu bringen, die verschiedentlich nach der Narkose auftrat[6]). Nach langdauernder Narkose trat auch wohl Verminderung auf[7]).

Über die klinisch so bedeutsamen Reaktionen der Äthernarkose hinsichtlich des Blutzuckers sind alle Resultate gleichlautend. Aber die Ursache dieser Hyperglykämie findet keine einheitliche Klärung. Es wird hier für manche Vermutung zwar der Beweis erbracht, jedoch ist bis jetzt eine einzige Störungsursache noch nicht festgestellt worden. Der Wahrscheinlichkeit nach wird auch wohl das Zusammenwirken mehrerer Faktoren dafür angeschuldigt werden können. Unter anderem wurde Anoxämie, Asphyxie, Temperatursturz, Einfluß der Nahrung, direkte Beeinflussung der Leber usw. für die Hyperglykämie verantwortlich gemacht. — Für diese Arbeit sollen lediglich einige Versuche berücksichtigt werden, die die Nebenniere und das Pankreas als wirkende Ursache angesehen haben.

Auf Grund einer Reizung des Zuckerzentrums soll die Nebenniere vermehrt Adrenalin ausscheiden[8]). Tatsächlich fanden andere Forscher nach 1½stündiger Narkose Adrenalin vermehrt in der Arteria femoralis[9]), obwohl Stewart[10]) eine Vermehrung im Nebennierenvenenblut nicht finden konnte. Doch ist hierbei zu berücksichtigen, daß damals der Adrenalinnachweis noch nicht einwandfrei gewesen sein könnte. Durch Entnervung der Leber und Inaktivierung der Nebenniere war die Hyperglykämie zu verringern, wenn sie sich auch nach Exstirpation derselben noch in geringem Grade fand[11]). Roß und Mitarbeiter[12]) führen die Narkoseglykämie auf eine Insuffizienz des Pankreas zurück. Über die wie beim Diabeets mellitus in der Narkose auftretende Lipämie führt Mahler[13]) dazu, ebenso eine Lähmung der Insulinproduktion anzunehmen, wobei die Insulinempfindlichkeit durchaus erhalten bleibt[14]).

Die Nebenniere selbst soll frei von funktionellen und anatomischen Veränderungen bleiben[15]). Schur behauptet das Gegenteil[16]). Neuere Versuche bestätigen die Verminderung des Adrenalingehaltes und der Neubildung[17]). Wie aber schon bei der Besprechung der Hyperglykämie aufgezeigt wurde, waren auch dort Belege dafür, daß der Adrenalingehalt des Blutes erhöht sei[18]). Diese Wirkung soll allerdings weniger der Einwirkung des Äthers auf das Organ, als Folge der Blutdrucksenkung sein, die zentral ausgelöst ist[19]). Shatid hinwiederum hat an decerebrierten Katzen eine Erregung des sympathischen Systems bemerkt, die er ebenfalls z. T. auf eine Adrenalinausschüttung aus den Nebennieren zurückführt. Ein klares Bild ist nach all den Versuchen nicht vorhanden. Würde man einige Versuche unter Berücksichtigung aller Feinheiten der Dosierung, der

Tierart u. a. noch einmal durchführen, so würde sicherlich mancher Widerspruch sich noch lösen.

Durch kleine Äthergaben kann man die blutdruckerhöhende Komponente des Adrenalins steigern. Der Grund soll in der höheren Erregbarkeit der Gefäßmuskulatur liegen[20]).

Auf Grund von Versuchen an normalen und kastrierten Kaninchen und bei Behandlung mit männlichem oder weiblichem Sexualhormon wurde eine Proportion zwischen der antinarkotischen Wirkung und der Hormondosis mit Recht angenommen[21]). Im Augenblick des Eintrittes der Narkose waren die Ätherblutwerte bei den Normaltieren 74—119 mg%, bei den Kastraetn 60—90 mg% und bei den hormonbehandelten Kastraten 115—160 mg%. Ebenso fanden sich im Diöstrus tiefere Werte als im Östrus bei der Maus. Unregelmäßigkeiten in der Spermatogenese zeigten sich ebenso bei Mäusen, die 1½ Minuten bis 1½ Stunden narkotisiert waren. Gleich nach der Narkose waren keine Veränderungen am Hoden feststellbar. Sie traten erst nach Stunden auf. Es waren Samenzellenverklumpung, Bildung von Riesenzellen, Plasmaklumpen mit pyknotischen Spermatozytenkernen, Vakuolenbildung im Plasma und andere Mißbildungen vorhanden. Nach 2—3 Tagen fand sich jedoch volle Regeneration. Die Wirkung des Äthers war dabei milder als die des Chloroforms[22]). Auch von den anderen Organeinflüssen kann man das gleiche behaupten und schon aus diesem Grunde eine Mehranwendung des Äthers befürworten.

Alkohol.

Gerade beim Alkohol bietet sich- wegen der so großen volksbiologischen Bedeutung als tägliches Genußmittel, viel Untersuchungsmaterial. Da dieses Kapitel einer besonderen Bearbeitung unterzogen wird, soll es in möglichster Kürze behandelt sein.

Die Hypophyse erfährt keinen besonderen Einfluß unter Alkohol. Oxytocin wurde nicht vermehrt abgegeben[1]). Das Wachstum war nicht sonderlich gestört[2]). Umgekehrt hatte Pituitrin nicht sicheren Einfluß auf die Umsatzgeschwindigkeit des Alkohols[3]). Im Rauschzustand sank der Blutjodspiegel, um im anschließenden Schlafzustand wieder anzusteigen[4]). Bei thyreopriven Tieren fehlte diese Jodspiegelschwankung. Die durch Thyroxin bedingte Steigerung der Oxydationen soll zur Entgiftung des Alkohols beitragen[5]). Sie ist aber nur gering[6]). Andere Forscher finden keinen[7]) oder nur unsicheren Einfluß[8]).

Aubertin[9]) berichtet von einer Schädigung nach chronischem Alkoholabusus der Nebennieren. Ein anderer Autor nimmt ebenso eine Schädigung der innersekretorischen Drüsen an[10]). Die Arbeiten [illegible] aber etwas weit zurück. Eine Wirkung auf die adrenergische [illegible] wurde nicht beobachtet[11]). Ein anderer hat die Adrenalin-

hyperglykämie durch Alkohol, den er intravenös injizierte, unterdrückt[12]). Dagegen berichtet Nikolaeff von gesteigerter Adrenalinausschüttung bei Durchströmung der isolierten Nebenniere[13]). Die symptomatologische Wirkung des Adrenalins war nicht gestört[14]). Die Umsatzgeschwindigkeit des Alkohols wurde durch Adrenalin nicht merklich erhöht[15]). Kleine Alkoholgaben üben einen sympathischen Effekt aus, wie Blutdrucksteigerung, kräftigere Herzkontraktion, beschleunigter Puls[16]).

Auch im Pankreas wird eine chronische interstitielle Entzündung mit fettiger Entartung der Parenchymzellen nach chronischer Alkoholaufnahme beschrieben[17]). Die Tatsache, daß Alkohol die hypoglykämische Wirkugn des Insulins verstärkt, glaubt Jonata auf eine Anregung des Pankreas zu vermehrter Insulinausschüttung zurückführen zu können[18]). Die weiter zurückliegenden Arbeiten zeigen dasselbe[19]). Es liegen aber auch anderslautende Ergebnisse vor[20]).

Nach obigem Effekt lag es natürlich nahe, diesen beim Diabetes mellitus auszunutzen. Man hat dabei aber zu berücksichtigen, daß in der Praxis öfters Fälle vorgekommen sind, die entgegengesetztes Verhalten wie beim Stoffwechselgesunden zeigten[21]).

Durch Insulin wurde der Alkoholrausch um ein Beträchtliches verkürzt, obwohl der Alkoholgehalt des Blutes unverändert blieb[22]). Umgekehrt ist die toxische Wirkung durch Zuckerinjektion zu erhöhen[23]). Die letzteren Tatsachen dürften dazu veranlassen, daß man bei Gerichtsverfahren diese Faktoren beachten sollte und nicht nur den Blutalkoholgehalt zur Beurteilung heranzieht, besonders da Insulin und Zuckerdepot individuell verschieden sind.

Die Einwirkung des Alkohols auf die Keimdrüsen hat eine sehr große biologische Bedeutung. Einwandfrei sind Schäden sowohl nach chronischer wie auch einmaliger Aufnahme gesehen worden, obwohl beim Menschen ein experimenteller Nachweis schlecht möglich ist. Man kann daher bei ihm nicht von mathematischer Genauigkeit solchen Beweises reden. Man weiß lediglich er kann schädigen — muß es aber nicht. Groß ist das Heer derer, die teils durch die unglücklichen sozialen Verhältnisse, aber auch durch Willenlosigkeit sich gedankenlos dem Schicksal überlassen und nicht nur mit ihrer minderwertigen Erbmasse sondern auch durch die sozusagen verdoppelte Keimschädigung sich eine noch elendere Nachkommenschaft, die dazu noch oft recht zahlreich ist, erwirken[24]).

Die neueren Tierversuche haben keine oder nur geringe Schäden ergeben[25]). Interessant ist, daß bei Mäusen die Weibchen sehr viel widerstandsfähiger als die Männchen waren[26]). Für die erfolgreiche Anpassung an Alkohol ist vermutlich das Funktionieren der endokrinen Drüsen, insbesondere das der Ovarien unerläßlich[27]).

Zusammenfassung.

Es wurde die Fachliteratur über die Zusammenhänge der Wirkungen der Schlafmittel und Narkotika mit der Tätigkeit der Drüsen mit innerer Sekretion geprüft und gesichtet. Dabei fand sich, daß die Schlafmittel und Narkotika ebenso wie sie auf den gesamten Organismus einwirken auch die endokrinen Organe zu beeinflussen vermögen. Jedoch zeigte sich dieser Einfluß besonders bei den Schlafmitteln mehr als Auswirkung des zu vermutenden Angriffes wie Blutdruckerhöhung, Hyperglykämie usw., wobei der Kohlehydratstoffwechsel bei allen Versuchen in irgendeiner Form abgeändert gefunden wurde. Hier wären also noch weitere aufklärende Untersuchungen notwendig.

Das Urethan zeigte wenig Blutdruck und glykämische Veränderungen. Paraldehyd hatte etwas stärkere Tendenz zur Glykämie.

Beim Chloralhydrat war eine Stoffwechselhemmung durch verminderte Thyroxinbildung unverkennbar. Die Adrenalinausschüttung der Nebenniere war ebenso gehemmt. Geringe Abschwächung erfuhr auch die Wirkung der Geschlechtshormone. Chloralose übte den gleichen, aber viel geringeren Einfluß aus.

Die Gruppe des Bromurals rief eine starke Hyperglykämie hervor, die durch zentral bedingte Mehrbildung von Adrenalin bedingt war. Der Blutdruck war vermindert. Sonst fanden sich keine schweren Störungen des endokrinen Systems.

Sulfonal fand sich besonders im Hypophysenvorderlappen, in der Schilddrüse und in der Nebenniere gespeichert.

Eine ebensolche fast elektive Anhäufung der Barbitale wies die Schilddrüse, das Pankreas, die Nebenniere, sowie der Hoden auf. Veränderungen dieser Drüsen wurden daher vermutet. Ein geringer Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel war unverkennbar. Luminal hatte stoffwechseleinschränkende Wirkung, die besonders beim Basedow in Erscheinung trat. Das Evipan-Natrium war der Schilddrüse gegenüber indifferent, aber die Adrenalinbildung war vermindert, die Glykämie kaum verändert. Die Geschlechtsempfindlichkeit steigerte sich je länger und verzweigter die aliphatische bzw. die Cyclohexenylgruppe war. Beim Numal nahm die Bildung des Spermas fortlaufend ab. Der Einfluß der Hypophyse in ihrer Differenz gesteigerter Tätigkeit war deutlich vorhanden.

Die Gasnarkotika wiesen nur geringe Wirkungen auf, die endokrinen Drüsen. Beim Stickoxydul konnte man nur mäßige Hyperglykämie feststellen. Schilddrüsendarreichung setzte die Empfindlichkeit gegen Acetylen herab. Äthylen hob die Insulinwirkung nicht auf.

Im Gegensatz zu den vorhergehend genannten Mitteln werden bei den folgenden altbekannten Narkotika deutliche Folgeerscheinungen

beschrieben. Wahrscheinlich liegt dies darin begründet, daß sie eingehender untersucht sind. Eine elektive Speicherung von Chloroform fand sich in der Schilddrüse, Pankreas, Nebennierenmark und Rinde und Hoden. Die Tätigkeit der Schilddrüse und des Thymus wurde stark gemindert, wobei hämorrhagische Infiltrationen und Atrophie beobachtet wurden. Schädigungen am Cytoplasma und Kern der Markzellen und damit Abnahme der Chromierbarkeit waren Folgeerscheinungen an der Nebenniere. Am Pankreas sind abnorme Veränderungennicht gesehen worden, könnten aber nach eingehenden Versuchen vielleicht bestätigt werden. Starke Degeneration der Spermazellen und Sistieren des Geschlechtstriebes waren die Folgen an den Keimdrüsen.

Für Äther ließen sich viele ähnliche Einflüsse aufzeigen, nur traten diese abgeschwächter in Erscheinung. Der Blutcalciumgehalt war stark erhöht. Über die Ausbildung der Glykämie sind widersprechende Ergebnisse vorhadnen. Die Nebenniere soll vermehrt Adrenalin abgeben, andererseits soll das Pankreas insuffizient sein. Bei der Spermatogenese zeigten sich Unregelmäßigkeiten und Mißbildungen.

Unter dem Einfluß des Alkohols sank der Blutjodspiegel als Folge der Einwirkung auf die Schilddrüse. Nebenniere und Pankreas zeigten Entzündung und Entartung des Parenchyms nach chronischem Abusus. Eine Beeinflussung der Keimdrüsen ist nicht definitiv mit ja oder nein zu beantworten. Es lassen sich für beide Richtungen Beweise beibringen. Vielleicht gilt hier aber besonders, daß man dem Tierversuch und mit ihm der einzig beweisenden Möglichkeit einer wirklichen Keimschädigung nicht allzugroße Bedeutung beilegen darf.

Abschließend darf man sagen, daß es noch umfassender Versuchsreihen bedarf, um insbesondere über die Schlafmittel ein klareres Urteil hinsichtlich ihres Einflusses auf die endokrinen Drüsen zu gewinnen.

Schrifttum.

Amylenhydrat, Urethan, Paraldehyd.

1. Seligson, A., Wien. Arch. inn. Med. 29, 421—434 (1936), referiert in Rona's Berichten über die gesamte Physiologie und experimentelle Pharmakologie, Bd. 100, 142.
2. Cushing, zit. nach Hoff, Lehrb. d. spez. path. Physiol. 455.
3. Kobayashi, T., Mitt. Med. Gesell. Chiba, 16 H 1. Dtsch. Zusammenfassung 9—10 (1938). Ref. Rona Ber. 107, 492.
4. Florey, H. und H. M. Marvin, J. of Physiol. 64, 318 (1928) in Heffters Handb. d. exp. Pharmakologie, Bd. 2, 142.
5. Hubner und G. Sticker, Dtsch. med. Wschr. 1886, 236. in Heffter 1, 429.
6. Bang, S., Biochem. Ztschr. 65, 283 (1914).
7. Fröhlich, A. und L. Pollak, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 77, 265 (1914)
8. Underhill, Fr. P., Journ. of Biol. Chem. 9, 13 (1911). in Heffter 1, 430.
9. Rieß er, O. und K. Yamada, Arch. f. exp. Path. 170, 208 (1933). in Heffter 2, 142.
10. Zondek, H. u. H. W. Bansi, Klin. Wschr. 1927, 1319. in Heffter 2, 141.
11. De Fanderf, F. J. H., Amer. J. med. Sci. 195, 329—339 (1938). ref: Rona Ber. 106, 666.
12. Allers, R. u. J. Brill, Biochem. Z. 285, 6—10 (1936). ref. Rona, 94, 646.
13. Hering, Beitr. z. Physiologie 1, 22 (1914). in Heffter 1, 434.
14. Sturm, A., Lehrb. d. spez. path. Physiol. 356.
15. Lewin, Gifte und Vergiftungen, 435.

Chloralhydrat.

1. Campell, R., Amer. J. Obst. 28, 83 (1934). in Heffters Erg.-Bd. 2.
2. Sollmann, T., J. of Pharm. 23, 449 (1924). Heffter 2, 125.
3. Bornstein, A., Dtsch. Med. Wschr. 1930, 1861. Heffter 2, 125.
4. Kucera, M., C. r. Soc. Biol. Paris 114, 822 (1933); Heffter 2, 127.
5. Fenz, E. und F. Zell, Klin. Wschr. 1936, II, 1133—1134. ref. in Rona Ber. 96, 427.
6. Levinstein, E., Berlin. klin. Wschr. 1876, Nr. 27. zit. in Maly's Jahresber. 6, 266 (1876), Heffter 1, 408.
7. Nebelthau, E., Z. f. Biol. 28, 138 (1891) Heffter 1, 408.
8. Eckhardt, F., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 12, 276 (1880). Heffter 1, 408.
9. Jacobsen, B. Th., Biochem. Z. 51, 443 (1913). Heffter 1, 399.
10. Carasco, Fr., Compt. rend. d. l. soc. d. biol. 83, 1289 (1920). Heffter 1, 399.
11. Nakatsuka, S., Mitt. med. Akad. Kioto 6, 1445 (1932). Heffter 2, 125.
12. Högler, F. und F. Zell, Z. exp. Med. 86, 173 (1933). Heffter 2, 125.
13. Kodoma, S. Tohoku, J. exp. Med. 5, 157 (1924). Heffter 2, 126.
14. Brugsch, Th. und H. Horsters, Arch. exp. Path. 147, 127 (1930). Heffter 2, 126.
15. Ishigami, J., Fol. pharm. jap. 6, 403 (1928). Heffter 2, 126.
16. Gunn, A. J., Quart. J. exp. Physiol. 7, 75 (1913). Heffter 1, 413.
17. Knab, R., Ref. Rona Ber. 90, 428.
18. siehe Evipan-Natrium Nr. 55.

Chloralose.

1. Richet und Harriot, Arch. intern. d. pharmacodyn. 3, 191 (1897). Heffter 1, 415.
2. Heffter, A., Ber. d. dtsch. chem. Gesell. 22, 1050 (1899) u. Berl. klin. Wschr. 1893, 475. Heffter 1, 415.
3. Sato, H. und F. Ohmi, Tohoku. J. exp. Hed. 21, 433 (1933).
4. Haymans, C. et F. Bayless, Arch. intern. Pharmacodyn. 56, 419—426 (1937). Ref. Rona Ber. 103, 324.
5. Mercier, F. et J. Delphaut, C. r. Soc. Biol. Paris 120, 1234—1236 (1935). Ref. Rona 93, 207.
6. Krzywanek, Fr. W., J. Bruggemann und W. Buß, Arch. Tierheilk. 71, 182—198 (1937). Ref. Rona Ber. 100, 60.
7. La Barre, J. et G. Kettenmeyer, C. r. Soc. Biol. Paris 125, 377 (1937). Ref. Rona Ber. 102, 150.
8. Yoffey, J. M., J. of physiol. 85, 450 (1935). Ref. Rona Ber. 92, 607.

Bromural.

1. Airila, Y., Skand. Arch. f. Physiol. 28, 193 (1913). Heffter 1, 425.
2. Kwan, J., Arch. intern. Pharmacodyn. 22, 331 (1912). Heffter 1, 129.
3. Stasny, H., Tierärztl. Rundsch. 1927, 871. Heffter 2, 134.
4. Fuß, H. und E. Derra, Klin. Wschr. 1932, 19. Dtsch. Z. Chir. 236, 727 (1932). Heffter 2, 136.
5. Mossakowski, J., Polski przepl. chir. 16, 958 (1937). ref. Rona Ber. 104, 487.
6. Nakamura, T., Tohoku. J. exp. Med. 26, 450—469 (1935). ref. Rona 89, 652.
7. Sakamotu, K., Fukooka Acta med. 29, Nr. 11, Dtsch. Zusammenfassung 121 (1936). Ref. Rona Ber. 99, 166.
8. Waddel, J. A., J. Labor. a Clin. Med. 17, 1104 (1932). Zit. in Ber. Physiol. 70, 195 (1933). Heffter 2, 135.
9. Gorham, A. P., Brit. J. Anaesth. 11, 12 (1933). Heffter 2, 135.
10. Seevers, M. H., Waters u. Davis, J. of Pharm. 42, 270 (1931). Heffter 2, 135.
11. Borsotti, P. C., Arch. Ital. Chir. 31, 229 (1932). Heffter 2, 135.
12. Kehnedy, W. P., Brit. J. Anaesth. 8, 52 (1931). Heffter 2, 135.
13. Beck, A. und L. Lendle, Arch. f. exp. Path. 164, 188 (1932). Heffter 2, 137.
14. Übelhör, R., Zbl. Chir. 1930, 2358. Heffter 2, 137.
15. Stamm, Zbl. Chir. 1931, 25. Heffter 2, 137.

Sulfonal.

1. Régnier, M. T., C. r. Soc. Biol. Paris 123, 1041—1042 (1936). Ref: Rona Ber. 99, 665.

Die Barbitale.

1. Fabre, R., C. r. Soc. Biol. Paris 116, 280 (1934). — J. Pharm. (8), 18, 417 (1933). Heffter 2, 157.
2. Mott und Mitarbeiter, Brit. J. exp. Path. 7, 325 (1926). Heffter 2, 182.
3. Van der Horst, Nederl. Tijdschr. Gennesk. 1932, 4037. Heffter 2, 182.
4. Nakamura, T., Trans jap. Path. Soc. 23, 487 (1933). Heffter 2, 183.
5. Carrière, G. und Mitarbeiter, C. r. Soc. Biol. Paris 116, 487 (1933). Heffter 2, 183.
6. Fabre, R., Ukrein. Biochem. Z. 9, 125—138. Ref. Rona Ber. 98, 627.
7. Reid, Ch., J. of Physiol. 75, 40 (1932). Heffter 2, 161.
8. Tachibana, K., Okayama Jgakkai Zashi 47, 710, 908 (1935). Heffter 2, 161.
9. Löwy, J., Zbl. inn. Med. 42, 713 (1921). Heffter 2, 159.
10. Burdi, J., Z. exp. Med. 71, 480 (1930). Heffter 2, 159.

11. Lermann, J., Z. exp. Med. 85, 536 (1932). Heffter 2, 159.
12. Ellis und Barlow, J. of Pharm. 24, 259 (1924). Heffter 2, 159.
13. Lermann, Arch. intern. Pharmocodyn. 54, 302—306 (1936). Rona Ber. 98, 661.
14. Lewin, Gifte und Vergiftungen. 429.
15. Brinkamp, B., Inaug.-Dissert. Münster 1934. Heffter 2, 161.

Luminal.

16. Bernhard und E. Bay, J. klin. Med. 122, 520 (1932). Heffter 2, 162.
17. Kikuchi, G., Verh. jap. Ges. Inn. Med. 1926, 1, Heffter 2, 162.
18. Raymond-Hamet, C. r. Soc. Biol. Paris 124, 1293 (1937); Rona Ber. 102, 504.
19. Zondek, B., Die Hormone des Ovariums u. d. H.V.L. 68.
20 In, K., Keijo, J. Med. 4, 406 (1933). Heffter 2, 163.
21. Hakieten und Mitarbeiter, J. of Pharm. 50, 328 (1934). Heffter 2, 160.
Mulinos, M. G., J. of Pharm. 34, 425 (1928). — Arch. intern. Pharmacodyn. 47, 111 (1933). Heffter 2, 160.
Wietzuchowski, M. und H. Gadomska, Biochem. Z. 191, 389 (1927). Heffter 2, 160.
22. Siebert, W. J. und E. W. Thurston, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 29, 650 (1932). Heffter 2, 162.
23. Lee, M. O., Amer. of Physiol. 85, 388 (1928). Heffter 2, 162.
24. Bijlsma, O. G., Arch. intern. Pharmacodyn. 35, 13 (1928). Heffter 2, 162.
25. Cori, G. T., J. Physiol. 95, 285 (1930). Heffter 2, 161.
26. Hines, H. M. und Mitarbeiter, J. Physiol. 76, 293 (1926). — Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 25, 736 (1928). Heffter 2, 161.
27. Long, C. N. H., J. of Biol. Chem. 77, 563 (1928). Heffter 2, 161.
28. Page, J. H., J. Labor. a. clin. Med. 9, 194 (1923). Heffter 2, 160.
29. Hakieten, N. L. und Mitarbeiter s. Nr. 21.
30. Allers, R., siehe Paraldehyd Nr. 12.
31. Nicholas, S. J. und D. H. Barron, J. of Pharm. 46, 125 (1932). Heffter 2, 181.
32. Barron, D. H., Science (N. Y.) 1933, 372 (Referat). Heffter 2, 181.

Numal.

33. Toulouse, E. H., Simmonet et Th. Ehrenreich, C. r. Soc. Biol. Paris 121, 728—730 (1936). Ref. Rona Ber. 94, 671.

Nembutal.

34. Scaborough, E. M., J. of Physiol. 86, 183—189 (1936). Rona Ber. 93, 671.
35. Hakieten, s. Nr. 21.
36. Hall, V. E. und M. Sahyah, Arch. intern. Pharmacodyn. 46, 160 (1933). Heffter 2, 160.
37. Hemingway, M. W. und Mitarbeiter, J. Labor. a. clin. Med. 19, 738 (1934). Heffter 2, 160.
38. Barron, siehe Nr. 32.
39. Carmichael, Emmet, B., J. of Pharm. 62, 284—291 (1938). Rona, 108, 159.
40. Schmitt, H. J., Arch. Tierheilk. 67, 46 (1933). Heffter 2, 163.

Pernocton.

41. Mulinos, M. G., Arch. intern. Pharmacodyn. 47, 111 (1933). Rona, 78, 339.
42. Matakas, F., Arch. f. exp. Path. 163, 493 (1931). Heffter 2, 160.
Rein, H. und D. Schneider, Klin. Wschr. 1934, 870. Heffter 2, 160.
43. Sveinsson, S. L., Skand. Arch. Physiol. (Berlin und Leipzig) 73, 211—226 (1936). Rona Ber. 94, 328.
44. Falk, R., C. r. Soc. Biol. Paris 123, 779—781 (1936). Rona Ber. 99, 344.

Sevenal.

45. Novelk, E., Pharm. Inst. Univ. Szeged. (1936). Rona Ber. 94, 666.
46. La Barre, J., Siehe Chloralose Nr. 7.

Medenal. s

47. Heilig, R. und H. Hoff, Klin. Wschr. 1925, 2194.Heffert 2, 159.

Somnifen.

48. Brauchli, E. und O. Schneider, Arch. f. exp. Path. 119, 240 (1926). Heffter 2, 162.

Pentobarbital.

49. Moir, W. M., J. of Pharm. 59, 68—95 (1937). Rona Ber. 100, 151.

Evipan-Natrium.

50. Fujikawa, T., Okayma-Igakkai-Jesshi, 48, 186—200 (1936). Rona Ber. 94, 328.
51. Tournade, A. et E. Joltrain, Anaesth. et Analg. 2, 290—321 (1936). Rona Ber. 95, 250.
52. Joltrain, E. et D. Morat, Anaesth. et Analg. 2, 322 (1936). Rona Ber. 95, 251.
53. Lüth, G., Inaug.-Dissert. Hamburg 1934.
54. Arnan, A. et E. Fenz. Arch. inn. Med. 30, 301—312 (1937). Rona Ber. 102, 503.
55. Holck, H. G. O. und Mitarbeiter, J. of Pharmacol. 60, 323—346 (1937). Rona Ber. 102, 323.

Stickstoffoxydul.

1. Brown, J. S. L. und C. L. Evans, J. of Physiol. 80, 1 (1933).
2. Laffont, M, C. r. Acad. Sci. Paris 102, 176 (1886). Heffter 2, 77.

Acetylen.

1. Pulewka, P., Arch. exp. Path. 112, 82 (1926). Heffter 2, 86.
2. Fuß, H. und E Derra, Z. exp. Med. 84, 518 (1932). Heffter 2, 92.
3. Schmitts und Letterer, Zbl. Gynäk. 51, Nr. 42, 2665.

Äthylen.

1. Lemann, J. J., Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 27, 903 (19930). Heffter 2, 104.
2. Dodds, E. G. und Mitarbeiter, Nature Sond. 1937, II. 772. Rona Ber. 107, 461.

Chloroform.

1. Fabre, R., C. r. Soc. Biol. Paris 116, 278 (1934). Heffter 2, 36.
2. Ito, H., Trans Jap. path. Soc. 20, 236 (1930). Heffter 2, 50.
3. Scaglione, S., Virchows Arch. 219, 53 (1915). Heffter 1, 197.
4) Dixon, W. E., J. of Physiol. 57, 129 (1923). Heffter 2, 50.
5. Sasaki, Sh., Jap. J. Obstztr. 20, 626 (1937). Rona Ber. 107, 121.
— Derselbe, Jap. J. Obstztr. 20, 651.
6. Hamburger, E., Arch. f. d. ges. Physiol. 152, 56 (1913). Heffter 1, 204.
7. Schwarz, N. W., Arch. klin. Chir. 153, 386 (1928). Heffter 2, 50.
8. Sainton, P. et A. Delauney, C. c. Soc. Biol. Paris 122, 729 (1936). Rona Ber. 96, 309.
9. Pasquale, B. B., Sperimentale 77, 5 (1923). Heffter 2, 50.
10. Latti, Annali di clin. med. speriment. (1923). Zit. bei Lewin, Gifte u. Vergiftungen 457.

11. Schur, H. und J. Wiesel, Wien. klin. Wschr. 21, 247 (1908). Heffter 1, 197.
12. Sydenstricker, V. P. W. und Mitarbeiter, J. of exp. Med. 19, 536 (1914). Heffter 1, 197.
13. Marchetti, G., Pathologica 3, 3 (1912). Heffter 1, 197.
Hornowski, J., Arch. d. med. exp. et d'am. path. 21, 702 (1919). Heffter 1, 197.
Scaglione, siehe Nr. 3. Heffter 1, 197.
14. Kahn, R. H., Arch. f. d. ges. Physiol. 128, 519 (1909). Heffter 1, 197.
Borberg, Ch. N., Skand. Arch. f. Physiol. 27/28 (1912). Heffter 1, 197.
Donizetti, L., Arch. f. Farm. sper. 11, 51 (1912). Heffter 1, 197.
15. Parodi, W., Pathologica 3, 498 (1912). Heffter 1, 197.
16. Elliot, T. R., J. of Physiol. 44, 374 (1912). Heffter 1, 197.
17. Pasquale, B. B., siehe Nr. 9.
18. Ogawa, S., Beitrag Physiol. 3, 111 (1925). Heffter 2, 49.
19. Matsushita, T. Mitt. med. Akad. Kioto 10, 195 (1934). Heffter 2, 4.
20. Kodama, S., Tohoku J. exp. Med. 5, 149 (1924). Heffter 2, 50.
21. Nikolaeff, MD. P., Z. exp. Med. 42, 213 (1914). Heffter 2, 50.
22. Frey, E., Arch. exp. Path. u. Pharm. 98, 21 (1923). Zit. bei Winterstein, Handb. d. Narkose 28.
23. Gottlieb, R., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 38, 99 (1896). Heffter 1, 211.
23. Winter, zit. nach Gottlieb, R., Heffter 1, 211.
Gunn, J. A. und P. A. Martin, J. of pharm. a. exp. Med. 7, 31 (1916). Heffter 1, 211.
Levy, A. G., Brit. med. J. 1912, zit. n. Lehrb. d. Organtherapie Wagner u. v. Jauregg, Bayer 1914. Heffter 1, 211.
24. Bardier, E. und A. Stillmunkes, C. r. Soc. Biol. 91, 157 (1924). — 92, 1048 (1925). Heffter 1, 51.
Tournade, A. und Mitarbeiter, C. r. Soc. Biol. 110, 540 (1932). Heffter 2, 51.
Frommel, E., Arch. mal. Coeur, 21, 1 (1928). Heffter 2, 52.
25. Douglas, B., C. r. Soc. Biol. Paris 91, 1419 (1924). Heffter 2, 52.
26. Pistocchi, G., Arch. Sci. med. 47, 83 (1924). Heffter 2, 52.
27. Montemartini, G., Studi sassar. 6, 323 (1928). Heffter 2, 49.
28. Graham, E. A., J. of exp. Med. 21, 185 (1915). Heffter 1, 196.
29. Lewin, L., Gifte und Vergiftungen 456.
30. Sasaki, siehe Nr. 5.
31. Veilands, A., siehe Äther Nr. 22.

Äther.

1. Saito, Y., Z. exp. Med. 41, 570 (1924). Heffter 2, 28.
2. Kikuchi, Ch., Fukuoka-Ikwadaigaku-Zasshi 22, Dtsch. Zusfsg. 25 (1929). Heffter 2, 27.
3. Sainton, siehe Chloroform Nr. 8.
4. Katzenellenbogen, S., Arch. of Neur. 24, 325 (1930). Heffter 2, 19.
Lipow, E. u. Mitarbeiter, Amer. J. Physiol. 90, 432 (1929). Heffter 2, 19.
Magée, H. C., Journ. of exp. Path. 9, 119 (1928). Heffter 2, 19.
4. Emerson, W. C., J. Labor. e. clin. Med. 14, 195 (1928). Heffter 2, 19.
Marenzi, A. D. und R. Gerschmann, C. r. Soc. Biol. 113, 475; 114, 1226 (1933). Heffter 2, 19.
5. Eisler, B. und Mitarbeiter, Z. exp. Med. 63, 529 (1929). Heffter 2, 19.
Tomasson, H., Biochem. Z. 170, 330 (1926). Heffter 2, 19.
6. Poggiolini, Il Policlinico Sez. chir. 18, 104, Heffter 1.
7. Hawk, P. B., Proc. Amer. Phys. Soc. Philadelph. 1903. Zit n. Biochem. Zbl. 2 Nr. 852 (1903/04. Heffter 1

8. Campbell, D. und Th. N. Morgan, J. of Pharm. 49, 456 (1933). Heffter 2, 12.
Sakamotu, S., Bromural Nr. 9.
9. Schloßmann, A. und A. Mügge, Arch. f. exp. Path. 144, 133 (1933). Heffter 2, 12.
10. Stewart, G. N. und J. M. Rogoff, Amer. J. Physiol. 51, 366 (1920). Heffter 2, 12.
11. Phillips, R. A. und N. E. Freemann, Proc. Soc. exp. Biol. a. med. 31, 286 (1933). Heffter 2, 12.
Bertram, F., Z. exp. Med. 37, 99 (1923). Heffter 2, 12.
Mekie, E., C., Surg. ect. 55, 329 (1931). Heffter 2, 12.
12. Roß, E. L. und Mitarbeiter, Amer. of Physiol. 54, 474 (1921). Heffter 2, 13.
13. Mahler, A., J. of biol. Chem. 69, 653 (1926). Heffter 2, 13.
14. Eisler, B. und R. Hemprich, Z. exp. Med. 83, 439 (1932). Heffter 2, 13.
Eschweiler, H., Arch. f. exp. Path. 161, 21 (1931). Heffter 2, 13.
Ferradas, J. Rev. Sud amér. Méd. Paris 3, 391 (1932). Heffter 2, 13.
15. Joanowics, G. und P. E. Pick, Arch. f. d. ges. Physiol. 140, 327 (1911). Heffter 1, 242.
16. Schur, H., siehe Chloroform Nr. 11.
17. Fujii, J. und K. Takai, J. of Biophysics 1, VIII (1924). Heffter 2, 25.
17. Kodama, S. Tohoku J. exp. Med. 4, 601 (1924). Heffter 2, 25.
18. Meltzer, S. J. Amer. J. Physiol. 11, 37 (1904). Zit. nach Trendelenburg, Bd. 1, Die Hormone, 326.
Hartmann, F. A. u. Mit., Emer. J. Physiol. 64, 1 (1904). zit. nach Trendelenburg, Bd. 1, Die Hormone, 326.
19. Schloßmann, siehe Nr. 9.
20. Hosoya, K., Arch. f. exp. Path. 159, 4 (1931). Heffter 2, 28.
21. Störtebecker, T. P., Klin. Wschr. 1937, I. 302—303. Rona Ber. 100, 341.
22. Veilands, A., Bull. Soc. Biol. Lett. 7, 115 (1937). Rona Ber. 108, 120.

Alkohol.

1. Dixon, W. E., J. of Physiol. 57, 129 (1923). Heffter 2, 227.
2. Pierotti, G., Giorn. R. Soc. Ig. 28 Nr. 1 (1906). Heffter 1, 365.
3. Widmark, E. M. P., Biochem. Z. 282, 79 (1935). Rona Ber. 92, 112.
4. Schittenhelm, A. und B. Eisler, J. exp. Med. 86, 368 (1933). Heffter 2, 208.
5. Vollmar, H., Arch. f. exp. Path. 155, 160 (1930). Heffter 2, 239.
6. Preuße, H., Inaug.-Dissert. Halle 1933.
7. Widmark, siehe Nr. 3.
8. Lolli, G. Atti Accad. naz. Linci VI, 24, 482 (1937). Rona Ber. 100, 341.
Newman, H. W. und W. C. Cutting, J. of Pharmac. 57, 388 (1936). Rona Ber. 97, 344.
9. Aubertin, Ch., C. r. d. l. soc. Biol. 63, 270 (1907). Heffter 1, 364.
10. Schmiergeld, M. A., Arch. d. med. exp. 21 (1909). Zit. nach Bio, Chem. Zbl. 8, Nr. 1682 (1909). Heffter 1, 364.
11. Jonata, R., Giorn. Clin. med. 15, 371 (1934). Heffter 2, 227.
12. Nitzescu, J. J., C. r. Soc. Biol. Paris 97, 1104 (1927). Heffter 2, 209.
13. Nikolaeff, siehe Chloroform Nr. 21.
14. Landsberg, A., Inaug.-Dissert. Petersburg 1919. Heffter 1, 371.
15. Widmark, siehe Nr. 3.
16. Maki, Inaug.-Dissert. Straßburg 1884. Heffter 1, 311.
17. Lissauer, H., Dtsch. Med Wschr. 1912, 1972. Heffter 1, 363.
18. Jonata, siehe Nr. 11.
19. Kolta, E., Dtsch. Arch. klin. Med. 175, 376 (1933). Heffter 2, 208.
Gavrila, J. und J. Sparchez, C. r. Soc. Biol. Paris 98, 65 (1928). Heffter 2, 208.

20. Moretti, P. und P. Bellinghieri, Rass. Ter. e. Pat. clin. 2, 465 (1930). Heffter 2, 208.
Baglioni, S. und Mitarb., Atti Accad. naz. Lincei 6, 34 (1927). Heffter 2, 208.
Albertoni, P., Boll. Soc. ital. Biol. sper. 1, 261 (1926). Heffter 2, 209.
21. Labbé, M. und Mitarb., Arch. d. M. Appar. digest. 19, 1053 (1929). Heffter 2, 209.
22. Kanitz, H. R., Naunyn-Schmiedebergs Arch. 183, 380 (1936). Rona Ber. 98, 454.
23. Haggard, H. W. und L. A. Greenberg, Science (N.Y.) 1937/I. 608. Rona Ber. 103, 152.
24. Kyrle, J. und K. J. Schopper, Virchows Arch. f. pat. Anat. 215, 309 (1914). Heffter 1, 363 und Wiener klin. Wschr. 26, 2101 (1913).
Stieve, Unveröffentlichte Versuche Heffter 1, 363.
Demmek, R., Ber. d. Jennerschen Kinderhosp. 22, 10 (1883). Heffter 1, 366, 67.
Stockard, Ch. R., Arch. intern. med. 10, 367 (1912). Amerik. Naturalist 50, 144 (1916). Heffter 1, 366, 67.
Combemale, Bull. d. therap. 1892, 341. Zit. nach Virch. Hirsch Hdb. 1892. I, 375. Heffter 1, 364.
24. Nicloux, M., C. r. d. l. soc. d. biol. 52, 622 (1900). 54, 754 (1902). Heffter 1, 283.
Ishikawa, Y., Progres méd. 51, 187 (1923). Heffter 2, 192.
Polowzow, W., Arch. mikrosk. Anat. u. Entw. mechan. 103, 1 (1924). Heffter 2, 192.
Staemmler, Die Alkoholfrage im neuen Deutschland. Rona Ber. 101, 171.
25. Mac Dowell, E. C., Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 21, 480 (1924). Heffter 2, 227.
Hanson, F. B. und V. Handy, Amer. Naturalist. 57, 532 (1932). Heffter 2, 234.
Hanson, F. B. und F. Heys, Amer. Naturalist. 61, 503 (1927). Heffter 2, 234.
Mac Dowell, El. und E. M. Lord, Arch. Entw. mechan. 109, 549 (1927). Heffter 2, 234.
Chaudhuri, A. C., Brit. J. exp. Biol. 5, 185 (1928). Heffter 2, 235.
Bluhm, A., Z. Sex. Wiss. 18, 145 (1931). Heffter 2, 235.
Gyllensward, G., Z. gegen Alkoholismus 32, 49 (1924). Heffter 2, 235.
Pictet, A., C. r. Soc. Physiue Genève 41, 29 (1924). Heffter 2, 235.
Richter, C. P., J. of exp. Zool. 44, 397 (1926). Heffter 2, 235.
Rost, E. und E. Wolf, Arch. f. Hyg. 95, 140 (1925). Heffter 2, 235.
Mac Dowell, E. C., J. of exp. Zool. 37, 417 (1923). Heffter 2, 235.
26. Abderhalden, E. und E. Wertheimer, Biochem. Z. 186, 252 (1927). Heffter 2, 237.
27. Klotz, H. P., C. r. Soc. Biol. Paris 124, 23 (1937). Rona Ber. 99, 672.

Lebenslauf.

Am 23. III. 1913 wurde ich, August Schreiter, als Sohn des Bildhauers Max Schreiter und seiner Ehefrau Juliane Schreiter, geb. Klöckers, in Buer i. Westf. geboren.

Die Oberrealschule absolvierte ich in Buer 1933 und machte anschließend ein halbes Jahr freiwilligen Arbeitsdienst.

Ostern 1934 begann ich das medizinische Studium in Würzburg, wo ich mit Ausnahme eines Semesters (Tübingen) bis zum Staatsexamen blieb. Das Physikum bestand ich Sommer 1936 (nach 5 Semestern), das Medizinische Staatsexamen beendete ich im Juni 1939 ebenso an der Universität Würzburg.

Hiermit versichere ich ehrenwörtlich, daß ich außer der angegebenen Literatur keine sonstigen Hilfsmittel benutzt habe.

Würzburg 1939.

Aug. Schreiter.